



北海道公立大学法人  
**札幌医科大学**  
 Sapporo Medical University

*SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY*

Title 論文題目	Intravenous infusion of mesenchymal stem cells inhibits intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator therapy for transient middle cerebral artery occlusion in rats. (rt-PA 静注後の出血性梗塞に対する骨髄間葉系幹細胞の抑制効果)
Author(s) 著者	中崎, 公仁
Degree number 学位記番号	甲第 2960 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2017-03-31
Original Article 原著論文	Journal of Neurosurgery 2017:1-10 (平成 29 年 1 月)
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

## 学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 2960 号	氏 名	中崎 公仁
<p>論文題名</p> <p>Intravenous infusion of mesenchymal stem cells inhibits intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator therapy for transient middle cerebral artery occlusion in rats.</p> <p>研究目的</p> <p>脳梗塞再開通治療において、rt-PA 静注療法は標準治療となったが、出血性梗塞の問題点がある。一方、骨髄間葉系幹細胞 (MSC) には脳(実質及び血管)を保護する作用がある。本研究では、経静脈的 MSC 移植により、rt-PA 静注療法による出血性梗塞を抑制するのかを検証した。</p> <p>研究方法</p> <p>90 分間の右中大脳動脈一過性閉塞ラットモデルを用いて、再開通時に生理食塩水 (N.S) または、rt-PA、30 分後に DMEM 液または、MSC を静脈的に投与し、以下の 4 群を作成した。Control 群 (N.S+DMEM)、rt-PA 群 (rt-PA+DMEM)、MSC 群 (N.S+MSC)、rt-PA+MSC 群。再開通後 4 時間後に MRI にて Cerebral blood flow (CBF) を評価し、翌日に MRI にて出血性梗塞の有無、体積を評価、MMP-9 活性をゼラチンザイモグラフィにて評価、血液脳関門(BBB)をエバンスブルー(EvB)定量にて評価した。発症 28 日目までの経時的な運動機能はトレッドミル試験にて評価した。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>rt-PA 群において出血性梗塞の頻度、体積は最大であったが、rt-PA+MSC 群は、rt-PA 群と比較し、ともに有意に低値だった (50% vs 10%, <math>P &lt; 0.01</math>, <math>3.20 \pm 1.54 \text{ mm}^3</math> vs <math>0.01 \pm 0.01 \text{ mm}^3</math>, <math>p &lt; 0.05</math>)。また rt-PA 群にて最も高値だった MMP-9 活性、EvB の漏出は、rt-PA+MSC 群において rt-PA 群と比較し有意に低値だった。さらに再開通後、rt-PA+MSC 群は MSC 群と比較し、有意に病側 CBF が増加しており、経時的な運動機能においても、rt-PA+MSC 群が最も良好な改善を示し、MSC 群と比較し、有意に改善していた。</p> <p>これらの結果から、rt-PA 静注療法後の出血性梗塞は MSC 投与により抑制され、さらに、MSC の治療効果は rt-PA 静脈投与により増強されたことが分かった。MSC を投与する事で、MMP-9 の活性を抑制し、BBB の障害を抑制することで、rt-PA 静</p>			

注療法に伴う、脳出血の頻度、体積を抑制することが推察された。また、rt-PA 静注療法による梗塞巣周囲の CBF の改善により、MSC の治療効果が増強されていると推察された。

#### 結論

rt-PA 静注療法後の出血性梗塞は MSC 投与により抑制された。さらに、MSC の治療効果は rt-PA 静脈投与により増強された。

## 論文審査の要旨及び担当者

(平成 29 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2960 号	氏 名	中崎 公仁
論文審査 担 当 者	主査 本望 修 教授		副査 山下 敏彦 教授
	委員 下濱 俊 教授		委員 三國 信啓 教授

論文題名	<b>Intravenous infusion of mesenchymal stem cells inhibits intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator therapy for transient middle cerebral artery occlusion in rats.</b> (rt-PA 静注後の出血性梗塞に対する骨髄間葉系幹細胞の抑制効果)
<b>結果の要旨</b> <p>脳梗塞再開通治療において、rt-PA 静注療法は標準治療となったが、出血性梗塞の問題点がある。一方、骨髄間葉系幹細胞 (MSC) には脳(実質及び血管)を保護する作用がある。本研究では、経静脈的 MSC 移植により、rt-PA 静注療法による出血性梗塞を抑制するのかを検討し、以下の結果を得た。</p> <p>EvB の漏出、MMP-9 活性は、MSC 群は生理食塩水(NS)群と比較して、有意に低値であり、rt-PA+MSC 群においても、rt-PA 群と比較し有意に低値だった。さらに、rt-PA 群は出血性梗塞の頻度、体積は最大であったが、rt-PA+MSC 群は、rt-PA 群と比較し、ともに有意に低値だった。経時的な梗塞巣の変化は、Day7 より MSC 群は NS 群と比較して、有意に梗塞巣が縮小し、rt-PA+MSC 群は rt-PA 群と比較して、有意に梗塞巣が縮小していた。さらに再開通後、rt-PA +MSC 群は MSC 群と比較し、有意に病側 CBF が増加しており、経時的な運動機能においても、rt-PA+MSC 群が最も良好な改善を示し、MSC 群と比較においても、有意に改善していた。</p> <p>これらの結果から、rt-PA 静注療法後の出血性梗塞、再灌流障害は MSC 投与により抑制され、さらに、MSC の治療効果は rt-PA 静脈投与により増強されたことが分かった。MSC を投与する事で、MMP-9 の活性を抑制し、血液-脳関門の障害を抑制することで、rt-PA 静注療法に伴う、脳出血の頻度、体積を抑制することが推察された。また、rt-PA 静注療法による梗塞巣周囲の微小循環の改善により、MSC の治療効果が増強されていると推察された。</p> <p>上記の結果を初めて明らかにした事は博士 (医学) の学位論文としてふさわしいと判断された。</p>	